

Use of deferoxamine to reduce toxicity of anthracyclines

Patent Number: FR2775900
Publication date: 1999-09-17
Inventor(s): DUMONTET CHARLES
Applicant(s): DUMONTET CHARLES (FR)
Requested Patent: ☐ FR2775900
Application Number: FR19980003157 19980310
Priority Number(s): FR19980003157 19980310
IPC Classification: A61K31/16
EC Classification: A61K31/16
Equivalents:

Abstract

Use of deferoxamine (desferrioxamineB methane-sulphonate) or one of its derivatives to prevent the haematopoietic and tissular toxicity of anthracyclines and their derivatives, is new.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 775 900

②① N° d'enregistrement national :

98 03157

⑤① Int Cl⁸ : A 61 K 31/16

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 10.03.98.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.09.99 Bulletin 99/37.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : DUMONTET CHARLES — FR.

⑦② Inventeur(s) : DUMONTET CHARLES.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITIONS MEDICAMENTEUSES CONTENANT DE LA DEFEROXAMINE POUR LA PREVENTION DES
TOXICITES HEMATOPOIETIQUE ET TISSULAIRE DES ANTHRACYCLINES ET DE LEURS DERIVES.

⑤⑦ L'invention décrit l'utilisation de la déféroxamine (mé-
thane-sulfonate de desferrioxamine B) pour la prévention
des toxicités hématopoïétique et tissulaire des anthracycli-
nes chez l'homme. L'administration par voie intraveineuse
ou sous-cutanée de déféroxamine chez l'homme lors d'un
traitement anticancéreux par les anthracyclines permet de
réduire de façon significative la toxicité médullaire des an-
thracyclines, ce qui se traduit par une diminution moins im-
portante des valeurs leucocytaires et plaquettaires
sanguines dans les suites de la chimiothérapie. L'adminis-
tration de déféroxamine chez l'homme lors d'un traitement
anticancéreux par les anthracyclines permet également de
réduire de façon significative la toxicité des anthracyclines
sur la muqueuse digestive, permettant une meilleure ali-
mentation et une moindre perte de poids dans les suites de
la chimiothérapie. Cette invention est applicable à toutes les
chimiothérapies anticancéreuses comportant une anthracy-
cline ou une molécule apparentée.

FR 2 775 900 - A1



La présente invention est en rapport avec les traitements anticancéreux par les anthracyclines, qui constituent une famille d'agents de chimiothérapie anticancéreuse chez l'homme. Ce type de chimiothérapie n'est, à l'heure actuelle, administrée que par voie intraveineuse ou intrapéritonéale. La grande majorité des traitements par anthracyclines sont administrés par voie intraveineuse.

La toxicité médullaire des anthracyclines constitue un facteur limitant majeur de la chimiothérapie antimitotique. Depuis quelques années des facteurs de croissance hématopoïétiques, tels que le granulocyte stimulating factor et le granulocyte macrophage stimulating factor, permettent d'atténuer la baisse des globules blancs (leucocytes) sanguins observée dans les suites de chimiothérapie comportant une anthracycline. Cependant la toxicité sur les leucocytes, et plus encore sur les plaquettes sanguines, constitue encore une préoccupation quotidienne des chimiothérapeutes, en raison des dangers que ces toxicités font courir aux patients. Il s'agit donc d'un problème médical vital fréquent pour lequel il n'existe à l'heure actuelle pas de solution satisfaisante. Dans l'invention, nous décrivons les moyens pratiques permettant de prévenir la toxicité myéloïde des anthracyclines grâce à l'administration de déféroxamine (méthane-sulfonate de desferrioxamine B). Il s'agit d'une approche nouvelle, n'ayant jamais été décrite ni employée.

La toxicité muqueuse des anthracyclines représente une autre toxicité fréquente et potentiellement sévère chez le patient cancéreux. L'effet toxique des anthracyclines sur la muqueuse digestive provoque une destruction de celle-ci ou « mucite » qui s'accompagne de douleurs et de troubles alimentaires potentiellement graves. Par ailleurs la rupture de la barrière muqueuse normale peut permettre la pénétration de microbes dans l'organisme avec des conséquences graves telles que des septicémies. Il n'existe actuellement aucun traitement préventif efficace des mucites induites par les anthracyclines.

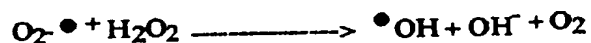
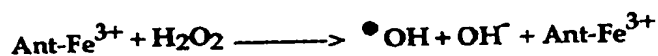
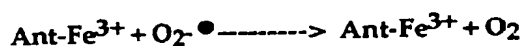
L'invention se réfère à l'utilisation de déféroxamine, ou un de ses dérivés, comme principe actif permettant de prévenir la toxicité tissulaire, et en particulier myéloïde et muqueuse des anthracyclines. A la suite de résultats expérimentaux tout à fait nouveaux, nous avons observé que l'administration préalable de déféroxamine avant l'administration d'anthracyclines réduisait de façon considérable la toxicité myéloïde et muqueuse de ces dernières.

Les anthracyclines sont des agents antimitotiques qui constituent une famille importante de la chimiothérapie anticancéreuse. Ce sont des médicaments qui sont très largement utilisés chez l'homme pour le traitement de divers cancers, qu'il s'agisse de leucémies ou de tumeurs solides. La famille

des anthracyclines comporte la doxorubicine, la daunorubicine, l'épiadriamycine, la THP-adriamycine et l'idarubicine ainsi que des dérivés et des molécules apparentées, de la famille des anthraquinones, telles que la mitoxantrone. Les anthracyclines constituent l'un des types de chimiothérapie anticancéreuse les plus utilisées dans le monde. Les anthracyclines sont
5 essentiellement administrées par voie intraveineuse.

On admet généralement que l'effet antimitotique des anthracyclines sur les cellules cancéreuses est lié à l'inhibition d'une enzyme la topoisomérase II. On sait cependant que certains effets toxiques des anthracyclines, en
10 particulier cardiaques, sont liés à un autre mécanisme, mettant en jeu la liaison du fer aux anthracyclines et la production de formes réactives de l'oxygène. La production des formes réactives de l'oxygène par le complexe Fe^{3+} -(anthracycline)₃ met en jeu à la fois la production de radicaux libres et la production de radicaux hydroxyles par la réaction dite de Fenton.

15



20

Réaction de Fenton
(Ant : anthracycline)

On ne connaît actuellement pas la part respective de l'effet des
25 anthracyclines sur la topoisomérase II (effet antimitotique) et de la génération de radicaux libres (interaction avec le fer) dans la toxicité médullaire et muqueuse des anthracyclines. Les cellules de la moelle osseuse et de la muqueuse digestive se divisent en permanence et il est donc logique que ces tissus soient très sensibles aux anthracyclines. Cependant on sait également
30 qu'il existe d'importantes quantités de fer extracellulaire dans la moelle, et on peut également détecter du fer extracellulaire dans la muqueuse digestive. Il est donc probable que la génération de radicaux libres en présence d'anthracyclines dans ces tissus fragiles soient partiellement responsable des

effets toxiques observés (aplasie médullaire et mucite digestive). La possibilité de réduire la toxicité myéloïde liée aux radicaux libres est d'autant plus séduisante qu'elle intéresse tous les types de cellules sanguines, et non pas seulement une lignée, comme c'est le cas avec les facteurs de croissance.

5 La déféroxamine est actuellement utilisée chez l'homme pour traiter les surcharges en fer. Il s'agit d'un chélateur du fer efficace et bien toléré. La déféroxamine peut être administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Elle est indiquée dans le traitement des hémochromatoses primitives ou post-transfusionnelles.

10 L'objet de l'invention est la description technique de l'administration de déféroxamine ou d'un de ses dérivés, avant l'administration thérapeutique d'une anthracycline, ou une molécule apparentée, dans le but de prévenir la toxicité myéloïde et muqueuse des anthracyclines.

La présente invention est illustrée plus en détail dans les exemples ci-
15 dessous.

Exemple 1

La doxorubicine est préparée à la concentration de 2 mg/ml dans de l'eau purifiée, à partir de poudre. Il s'agit d'un mode de préparation classique pour
20 l'injection intraveineuse des anthracyclines. La solution de déféroxamine est préparée à une concentration de 50 mg/ml et à un pH de 7,4. La déféroxamine est injectée par voie intrapéritonéale à des souris B6D2F1 à deux reprises, à la dose de 100 µl par injection. Les injections de déféroxamine sont effectuées respectivement 8 heures et 1 heure avant l'injection de doxorubicine. Une
25 injection unique de doxorubicine est effectuée par voie intrapéritonéale à la posologie de 20 mg/kg. Chaque groupe est constitué de dix souris.

Les souris sont pesées quotidiennement et des numérations leucocytaires et plaquettaires sont faites tous les deux jours à partir du septième jour après les injections, à partir de sang prélevé au niveau rétroorbitaire.

30

Légende de la Figure 1

Courbes de poids de souris contrôles ou ayant reçu une injection unique de doxorubicine (20 mg/kg) précédée ou non par des injections de déféroxamine.
35 La figure montre le poids des souris dans les jours suivant l'injection de doxorubicine (au jour 0). DOXO: souris ayant reçu la doxorubicine seulement ; DOXO + DEFE : souris ayant reçu les injections de déféroxamine et de doxorubicine.

Légende de la Figure 2

5 Courbes des leucocytes sanguins et des plaquettes sanguines de souris ayant
reçu une injection unique de doxorubicine (20 mg/kg) précédée ou non par des
injections de déféroxamine. La figure indique les valeurs chez les souris
traitées, en pourcentage des valeurs observées chez les souris contrôles le même
jour. DOXO: souris ayant reçu la doxorubicine seulement ; DOXO+ DEFE : souris
10 ayant reçu les injections de déféroxamine et de doxorubicine. GB : globules
blancs ; PL : plaquettes sanguines.

Exemple 2

15 Des souris B6D2F1 sont traitées selon les modalités décrites dans l'exemple
1 mais ont reçu une dose de 40 mg/kg de doxorubicine au lieu de 20 mg/kg. Dans
ce cas toutes les souris n'ayant pas reçu de déféroxamine meurent dans la
première semaine alors que 50% des souris ayant reçu de la déféroxamine
survivent.

20 Exemple 3

La déféroxamine permet de prévenir la toxicité myéloïde et muqueuse de
toutes les anthracyclines et molécules apparentées. Des souris BALB/c ont été
traitées selon les modalités décrites dans l'exemple 1 en remplaçant la
doxorubicine par d'autres anthracyclines ou molécules apparentées. Des
25 exemples de préparations d'anthracyclines utilisées sont les suivantes :
épiadriamycine à 2 mg/ml, THP-adriamycine à 2 mg/ml, daunorubicine à 1
mg/ml. Dans tous les cas les souris recevant des injections préalables de
déféroxamine étaient protégées contre les toxicités médullaire et muqueuse de
ces antimitotiques.

30

Bien que l'invention ait été décrite en détail et illustrée par des exemples
dans un but de clarté et de compréhension, il est évident pour les personnes
familières avec le domaine de cette invention que certaines modifications
peuvent y être apportées sans se départir du cadre des revendications.

REVENDEICATIONS

1. Composition médicamenteuse caractérisée par le fait qu'elle contient
comme principe actif la déféroxamine (méthane-sulfonate de desferrioxamine
5 B), ou un de ses dérivés, pour la prévention des toxicités hématopoïétique et
tissulaire des anthracyclines et leurs dérivés.

2. Composition médicamenteuse telle qu'elle est décrite dans la
revendication 1 caractérisée par le fait que l'anthracycline est la doxorubicine,
ou l'épiadriamycine, ou la daunorubicine, ou l'idarubicine, ou la THP-
10 adriamycine.

3. Composition médicamenteuse telle qu'elle est décrite dans la
revendication 1 caractérisée par le fait qu'elle peut être administrée par voie
intraveineuse ou sous-cutanée chez l'homme.

1/2

2775900

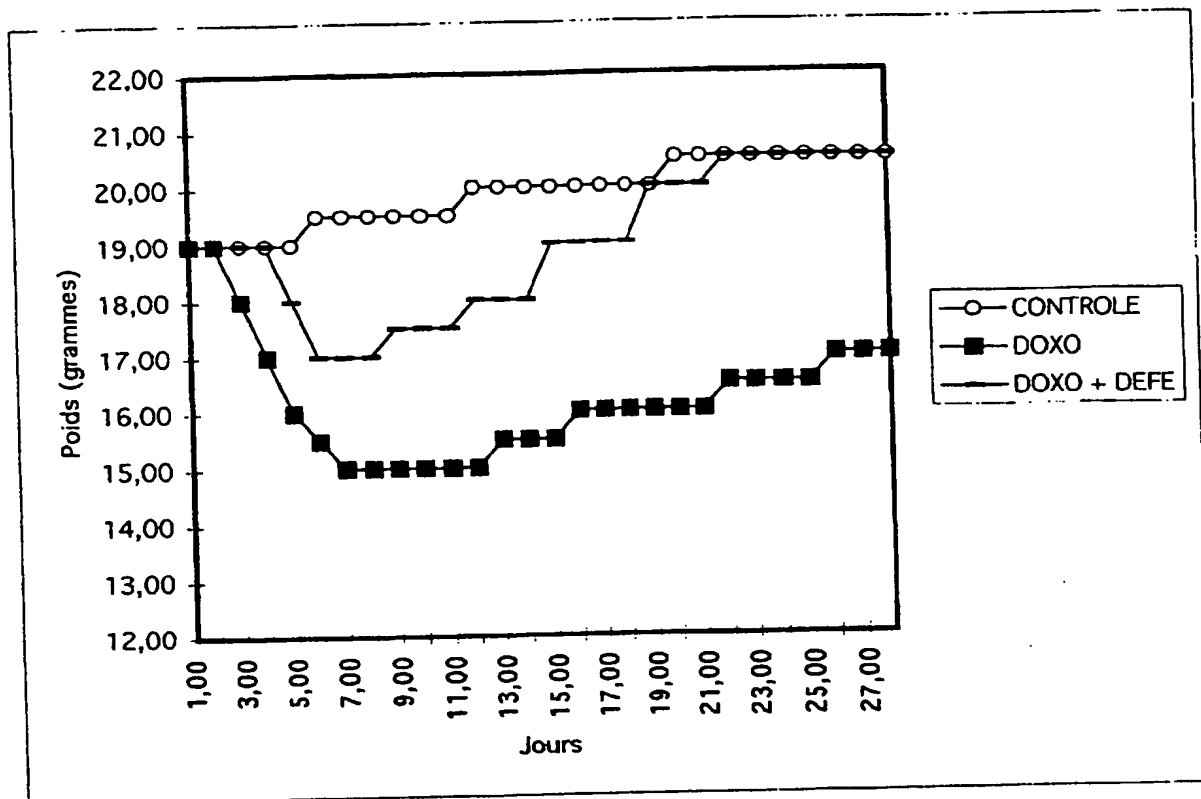


Figure 1

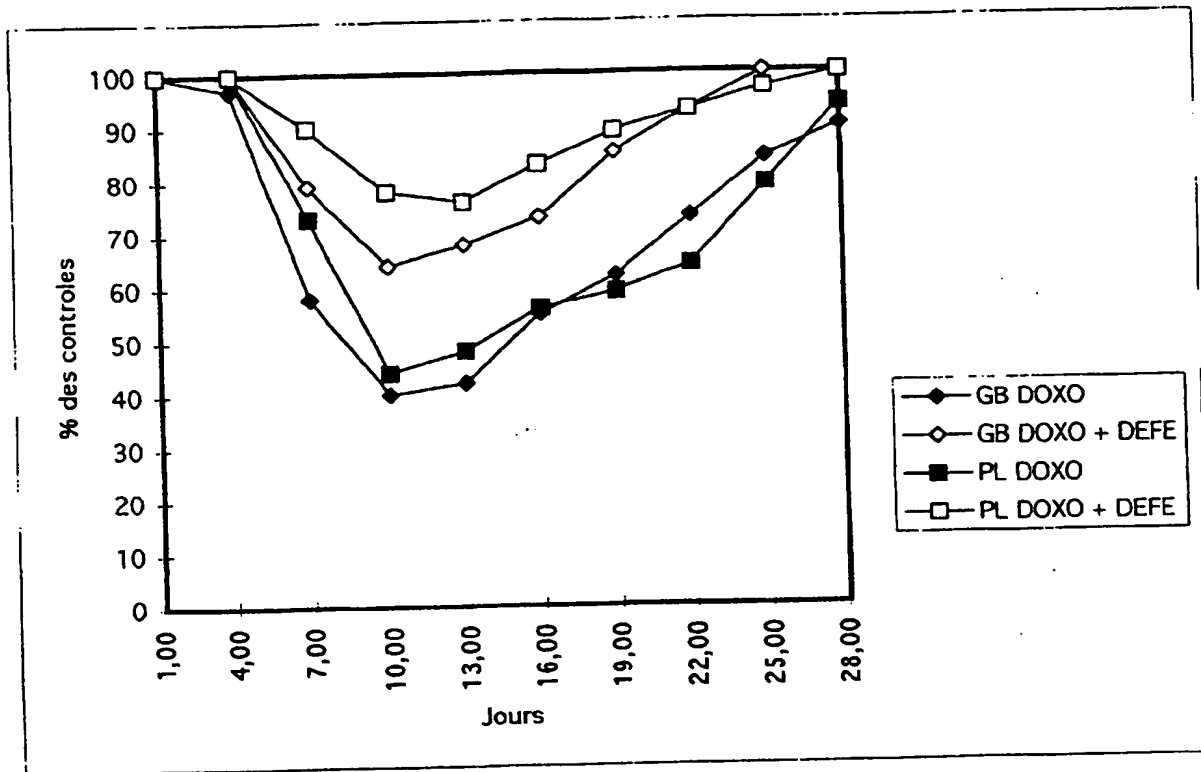


Figure 2